

氏 名	西村 英克
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	薬 学
学位授与番号	博甲第3483号
学位授与の日付	平成19年 9月30日
学位授与の要件	自然科学研究科生体機能科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文の題目	(R)-(-)-2-Propyloctanoic acid 含有ソフトカプセル型医薬品の開発における IVIVC の応用に関する研究
論文審査委員	教授 黒崎 勇二 教授 木村聰城郎 准教授 檜垣 和孝

学位論文内容の要旨

製薬企業において新薬の製剤設計を実施する際には、最終製剤を早期に確定し臨床試験に供する事が製剤的には最も効率的な開発方法である。しかしながら、実際には臨床試験の開発ステージごとに剤型や製剤処方を変更する事が常であり、多くの場合、臨床試験による生物学的な検証が求められることになる。現在、日本には臨床試験過程での製剤変更の際に明確な指針は無いが、基本的には科学的に証明する事が求められつつある。

本研究では、ソフトカプセル製剤を対象として、企業における製剤開発の最適化に供する目的で製剤の多様な溶出試験動態データとヒト臨床試験における血漿中薬物濃度データを直接的にリンクさせるための速度論的手法、およびヒトでの臨床試験を合理的に予測する解析法に関する研究を実施した。

まず、難水溶性で常温にて油状物質である(R)-(-)-2-propyloctanoic acid を経口剤として開発するのに際し、種々の剤形にて処方及び製法検討を実施し、最終的には長期に安定なソフトカプセル製剤の開発に成功した。

次に、ソフトカプセル皮膜中の可塑剤の変更、異なる入り目、異なる溶出試験プロファイルを示す製剤が、経口投与後の(R)-(-)-2-propyloctanoic acid の薬物動態に与える影響を確認するための単回投与クロスオーバーPhase 1試験を実施した。その結果、いずれの製剤においてもヒト血中薬物動態は類似しており、同等であるという結果を得た。

そこで、*in vitro* 溶出試験による *in vivo* 溶出動態の評価が困難とされるソフトカプセル剤について、種々の製剤間の溶出試験データに基づくヒト臨床試験における血漿中薬物濃度予測を試み、上述の臨床プロトコルに従って別途実施したヒト臨床試験結果と比較した。また、得られた IVIVC を基にソフトカプセル剤の溶出動態が変動した場合の、ヒト血漿中薬物濃度推移をシミュレートし、*in vitro* 溶出動態試験における規格設定時の変動の許容幅についても考察を加えた。直線回帰 IVIVC モデルを用いて皮膜処方の異なる新製剤と旧製剤の経口投与後の血漿中薬物濃度推移をシミュレートした結果、比較的良好な予測ができた。本研究の結果からは *in vitro* 溶出試験条件を用いて両製剤のヒト血漿中薬物濃度推移を精度良く予測することが期待できた。

本研究では難水溶性化合物である(R)-(-)-2-propyloctanoic acid をソフトカプセル製剤として開発すると同時に、様々な処方及び溶出プロファイルを有する製剤のヒトでの吸収比較試験を実施し、ヒトでの血中動態を正確に予測できる溶出試験法及びシミュレーション法についての研究を実施した。これらの研究結果はソフトカプセル製剤開発の開発にとって有益な基礎的知見を与えるものと考えられる。

論文審査結果の要旨

本研究では、常温で油状物質である (R)-(-)-2-Propyloctanoic acid (arundic acid) を含有するソフトカプセル製剤の上市に向けた製剤開発研究において、経口固形製剤で応用されている IVIVC の手法を応用することにより、① 皮膜処方の異なる製剤間 (新製剤と旧製剤)、② 与薬形態が異なる製剤間 (300 mg 製剤 1 個と 100 mg 製剤 3 個)、③ 皮膜の厚さが異なる製剤間 (溶出が moderate, slow 製剤) の溶出試験動態データに基づくヒト臨床試験における血漿中薬物濃度予測を試みている。基礎研究として、これまで in vitro 溶出試験による in vivo 溶出動態の評価が困難とされるソフトカプセル剤において IVIVC の手法の応用を検討している点が独創的である。さらに、得られた IVIVC を基にソフトカプセル剤の溶出動態が変動した場合の、ヒト血漿中薬物濃度推移をシミュレートし、in vitro 溶出動態試験における規格設定時の変動の許容幅についても考察を加えており、今後の当局の基準作りにも影響を及ぼす研究内容であると考えられる。

本研究成果は、世界的にもこれまで検討が実施されていなかったソフトカプセル製剤における各種製剤の処方決定への IVIVC の応用について、別途実施した臨床試験をもとに評価し、IVIVC 研究から得られるシミュレーションと実際ヒト血漿中濃度推移の比較検討を実施した点で学術的意義が高く、製剤開発分野での製剤開発精度の向上と臨床開発速度の短縮に貢献する基礎的知見と考える。

以上、本研究は製剤学および医薬品開発学分野における学術的意義は高く、博士 (薬学) の学位に値するものと判断した。